

Rec'd PCT/PTO 23 FEB 2004

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 31 OCT 2003

WIPO PCT

**10/525424**

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 39 213.7

**Anmeldetag:** 23. August 2002

**Anmelder/Inhaber:** Carl Zeiss Meditec AG, Jena/DE

**Bezeichnung:** Verfahren und Vorrichtung zur Behandlung  
von transparentem oder halbtransparentem  
organischen Gewebe mittels Laserstrahlung

**IPC:** A 61 F, A 61 B

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 30. September 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

Ebert

Verfahren und Vorrichtung zur Behandlung von transparentem oder halbtransparentem organischen Gewebe mittels Laserstrahlung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung insbesondere zur  
5 Behandlung von transparentem oder halbtransparentem organischen Gewebe mittels Laserstrahlung, wie sie gattungsgemäß aus der US 5,984,916 bekannt sind.

Es ist bekannt, dass mittels Laserstrahlung lokale Veränderungen und Zerstörungen  
im Inneren von transparentem und halbtransparenten Gewebe vorgenommen  
10 werden können, ohne dass das umliegende Gewebe davon beeinträchtigt wird.

In der US 5,984,916 ist ein derartiges Verfahren beschrieben, welches insbesondere  
darauf gerichtet ist, einen kontrollierten Abtrag von organischem Gewebe in einem  
Wechselwirkungsvolumen zu bewirken. Der Schwerpunkt wird hier auf die Wahl der  
15 dazu geeigneten Laserparameter wie Energiedichte, Pulsfrequenz und Strahlquerschnitt im gewünschten Wechselwirkungsvolumen gesetzt. Davon ausgehend, dass unterschiedliches organisches Gewebe bzw. solches in einem unterschiedlichen Zustand die Laserstrahlung unterschiedlich absorbieren, werden die  
Laserparameter so gewählt, dass der zu behandelnde beabsichtigte Bereich  
20 (Wechselwirkungsvolumen) die Laserstrahlung in einer solchen Menge absorbiert, dass der gewünschte Effekt eintritt. Es wird auch vorgeschlagen, die Laserstrahlung in einem ausgewählten Wechselwirkungspunkt (Zielpunkt) zu fokussieren.

In der US 5,984,914 ist außerdem eine zur Durchführung dieses Verfahrens  
25 geeignete Vorrichtung beschrieben.

Gleich gattungsgleichen Vorrichtungen weist die hier aufgezeigte Vorrichtung eine  
Laserstrahlquelle, eine Ablenkeinrichtung, eine Fokussiereinrichtung und eine  
Steuereinrichtung auf. Um die gewünschten Laserparameter einzustellen, sind die  
Laserstrahlquelle, die Ablenkeinrichtung und die Fokussieroptik mit Ausgängen der  
30 Steuereinrichtung verbunden. Eine Besonderheit der in der US 5,984,914 offenbarten Vorrichtung ist im Vorhandensein eines Strahlquerschnittssensors, eines Strahllagesensors und eines Strahlintensitätssensors gegeben. Diese Sensoren erfassen die jeweiligen aktuellen Laserparameter des Laserstrahlenbündels, die der

Steuereinrichtung zugeführt werden. Somit werden mehrere Regelkreise geschaffen. Beispielsweise wird mittels des Strahllagesensors die X-Y-Scann-Position (Istlage) erfasst und in der Steuereinrichtung mit einer Solllage verglichen. Abhängig von einer erfassten Abweichung löst die Steuereinrichtung entsprechende Aktionen aus, einschließlich der möglichen Aktivierung eines Sicherheitsverschlusses.

5 Die Vorrichtung, speziell ausgelegt zur Behandlung eines nicht fixierten Auges, verfügt des Weiteren über eine Augenverfolgungseinrichtung, welche die Augenbewegung erfasst und über die Steuereinrichtung eine Nachführung des Laserstrahlenbündels bewirkt. Die Erfassung der Augenbewegung kann über die  
10 optische Verfolgung einer auf dem Auge befindlichen Bezugsmarke erfolgen.

Die ausführlich gewürdigte US 5,984,914 ist zusammengefasst darauf ausgerichtet, das Laserstrahlenbündel auf seinem Weg zum jeweiligen Zielpunkt (Wechselwirkungspunkt) zu überwachen und so zu beeinflussen, dass die  
15 Laserstrahlung im Zielpunkt die gewünschten Parameter aufweist und die Istlage des Zielpunktes mit dessen Solllage in Übereinstimmung gebracht wird.

Gleich anderen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren und Anordnungen geht man auch hier davon aus, dass zuvor dass zu behandelnde Gewebe  
20 diagnostiziert und vermessen wurde und die notwendigen Daten vorhanden sind, die Auskunft über die Struktur, die Form, die Größe und die Lage der zu behandelnden Bereiche geben. Das heißt, es steht ein Datensatz zur Verfügung, der neben anderen Informationen Daten zur Lage der einzelnen angemessenen Messpunkte zu einem Messreferenzpunkt umfasst. Es ist dem Fachmann klar, dass diese Lagedaten der  
25 Messpunkte aufgrund der Toleranzen des Messsystems von der Istlage der Messpunkte abweichen können.

Ein solcher Fehler geht zwangsläufig vollständig ein bei der Generierung der Solllagen für die Zielpunkte. Idealerweise sind der Messreferenzpunkt, auf den die gemessene Lage der Messpunkte bezogen ist und der Behandlungsreferenzpunkt, auf den die  
30 Solllage der Zielpunkte bezogen ist, identisch. Als gemeinsamer Referenzpunkt wird bei der Verwendung von getrennten Vorrichtungen für die Vermessung und die Behandlung ein ausgezeichnete Punkt im zu behandelnden Gewebe genutzt. Bei

einem Auge als zu behandelndes Objekt kann dieser Referenzpunkt z.B. der Mittelpunkt der Pupille auf der Oberfläche der Cornea sein.

Abweichungen bei der Erfassung dieses gemeinsamen Referenzpunktes zum Einen durch die Messvorrichtung und zum Anderen durch die Behandlungsvorrichtung

5 führen zu einer zweiten Fehlerquelle.

Eine dritte Fehlerquelle entsteht durch die Fixierung des organischen Gewebes, insbesondere eines Auges zum Zwecke der Vermessung und/oder anschließend zum Zwecke der Behandlung. Je nach Ausführung des Fixierungssystems und den Fertigkeiten des Ausführenden wird das Gewebe bzw. Auge dabei unterschiedlich

10 deformiert, d.h. es kommt quasi zu einer undefinierten Deformation der in die Referenzpunkte hineingedachten Koordinatensysteme und damit Verfälschung der Lagedaten.

Betrachtet man die Toleranzkette von der realen Lage eines Messpunktes bis hin zur  
15 realen Lage des Zielpunktes, so stellt man fest, dass mit einer Vorrichtung gemäß der US 5,984,916 zwar die Wirkung eines Teiles der Toleranzkette über eine Nachreglung (Regelkreis mit Lagesensor) aufgehoben wird, der verbleibende Teil jedoch in Summe dazu führen kann, dass der mit dem Laserstrahlenbündel anvisierte Zielpunkt in seiner Lage erheblich von der des Messpunktes abweicht, auf den die Behandlung gerichtet  
20 sein soll, d.h. die Behandlung findet nicht sicher genau an der Stelle statt, die durch die Vermessung und Diagnose als die vorteilhaftesten Positionen identifiziert wurden. Insbesondere bei mikrochirurgischen Eingriffen, wie z.B. der refraktiven Korrektur in der Hornhaut des Auges, kommt es auf höchste Präzision der Lage der eingebrachten Schnitte an.

25

Wie bereits beschrieben, werden mit einer Vorrichtung gemäß der US 5,984,916 die Lageabweichungen der vom Laserstrahlenbündel anvisierten Zielpunkte zum Einen durch Einflüsse des auf dem Weg zum Zielpunkt durchstrahlten Gewebes und zum Anderen durch Toleranzen der Vorrichtung erfasst und korrigiert. Es liegt für den  
30 Fachmann auf der Hand, dass die Positioniergenauigkeit des Laserstrahlenbündels maximal so genau sein kann, wie auch die der Steuereinrichtung zur Verfügung stehenden Koordinaten der Soll-Zielpunkte den Koordinaten der realen Messpunkte entsprechen.

Von Niemz (Appl Phys B, 58, 273 p.p., 1994) wird ein Verfahren beschrieben, bei dem das Leuchten des beim Gewebeabtrag vom Laserfokus produzierten Plasmas spektroskopisch detektiert wird. Mit den spektroskopischen Informationen kann die Art des gerade bearbeiteten Gewebes identifiziert werden. Beim schichtweisen Gewebeabtrag von der Oberfläche her kann dabei z.B. unterschieden werden, ob gesundes oder kariöses Zahngewebe abgetragen wird. Mit diesen Informationen kann dann steuernd in das weitere Abtragsmuster eingegriffen werden. Da die Information über den Zustand erst während des Abtrags gewonnen wird, wird zwangsläufig auch gesundes Gewebe abgetragen. Um zu wissen, an welchem Punkt auf der Oberfläche der Abtrag begonnen werden soll, müssen Vorab-Informationen über die Lage des kariösen Zahngewebes gegeben sein. Die Ansprüche an die Genauigkeit dieser Lageinformationen sind sicher eher gering, da das gesamte Prinzip ohnehin auch einen Abtrag von gesundem Gewebe in Kauf nimmt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Einbringen von Laserstrahlung in ein organisches Gewebe zu schaffen, bei dem die Laserstrahlung mit höchster Präzision auf zu behandelnden Zielpunkte innerhalb des Gewebes fokussiert wird. Es soll damit eine unbeabsichtigte Gewebebeeinflussung oder –Gewebeabtrag vermieden werden.

Des Weiteren ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren und eine Vorrichtung bereitzustellen, mit denen der für die erfolgreiche Behandlung des Gewebes in einem Zielpunkt erforderliche Strahlungsenergieeintrag in mehreren zeitlich aufeinander folgenden Behandlungsstufen mit dazwischen liegenden Behandlungspausen erfolgen kann, mit dem Ziel einer weitmöglichst schonenden Behandlung des Gewebes in den Zielpunkten.

Um ein optimales Behandlungsergebnis in den Zielpunkten zu erreichen, ist es auch Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren und eine Vorrichtung aufzuzeigen, die geeignet sind, in den Behandlungspausen das behandelnde Gewebe exakt in den Zielpunkten wiederholt zu diagnostizieren.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird für ein Verfahren gemäß dem Oberbegriff des Hauptanspruches 1 dadurch gelöst, dass die Vermessung und Diagnose sowie die

Behandlung mit einem Laserstrahlenbündel durchgeführt wird, das von derselben Laserstrahlungsquelle kommend und über dieselben optischen Mittel in das Gewebe geführt wird, so dass die erfassten Messpunkte MP und die Soll-Zielpunkte ZP auf einen selben Referenzpunkt bezogen sind und

- 5 dass das Laserstrahlenbündel zur Vermessung und Diagnose optisch gedämpft wird, so dass die Laserstrahlung in ihrem Fokus laserinduzierte Signale bewirkt, während das Laserstrahlenbündel zur Behandlung optisch ungedämpft in das Gewebe gerichtet wird, um eine Gewebeveränderung entsprechend dem Behandlungsziel zu erreichen.
- 10 Für eine Vorrichtung gemäß dem Oberbegriff des Hauptanspruches 8 wird die Aufgabe der Erfindung dadurch gelöst, dass ein Energieminderer vorhanden ist, der zeitweise im Strahlengang des Laserstrahlenbündels steht, so dass die Energie des in das Gewebe fokussierten Laserstrahlenbündels so reduziert wird, dass keine irreversible Veränderung des Gewebes stattfindet, jedoch ein vom Gewebezustand
- 15 oder der Gewebeart abhängiges laserinduziertes Signal bewirkt wird und dass ein mit der Steuereinrichtung verbundener Detektor vorhanden ist, der das laserinduzierte Signal empfängt und an die Steuereinrichtung weiterleitet.

- 20 Vorteilhafte Ausführungen des Verfahrens und der Vorrichtung sind in den Unteransprüchen beschrieben.

- 25 Mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung kann ein zur Behandlung vorgesehenes Gewebe sowohl diagnostiziert und dreidimensional vermessen als auch behandelt werden. Dabei ist es erfindungswesentlich, dass das in das Gewebe fokussierte Laserstrahlenbündel, einmal als Messstrahlenbündel und einmal als Behandlungsstrahlenbündel wirkend, von derselben Laserstrahlquelle kommend und über dieselbe Ablenkeinrichtung und dieselbe Fokussiereinrichtung geformt und geführt wird.

- 30 Aus dem Stand der Technik bekannte gattungsgleiche Vorrichtungen, die als zwingend notwendige Komponenten eine Laserstrahlquelle, eine Ablenkeinrichtung, eine Fokussiereinrichtung und eine Steuereinrichtung aufweisen, können durch die erfindungsgemäße Ergänzung eines Energieminderers und eines Detektors so funktionell erweitert werden, dass die Solllagen der Zielpunkte, auf die das

Laserstrahlenbündel zur Behandlung fokussiert wird, zuvor mit dem gleichen Laserstrahlenbündel energievermindert erfasst werden. Abhängig vom Behandlungsziel wird ein Messregime festgelegt, d.h. wo im Gewebe und in welchem Abstand zueinander Messpunkte anfokusiert werden. Da die

5 Anfokusierung dieser Messpunkte über die Ansteuerung der Fokussiereinrichtung (Lage des Messpunktes in der Tiefe) und der Ablenkeinrichtung (laterale Lage des Messpunktes) erfolgt, kann jedem Messpunkt eine eindeutige Stellung der Fokussiereinrichtung und der Ablenkeinrichtung zugeordnet werden. Eineindeutig

10 deshalb, weil jedem Messpunkt eine und nur eine Stellung der Fokussiereinrichtung und der Ablenkeinrichtung zugeordnet werden kann. Dieser Stellung wiederum kann auch nur ein Zielpunkt und nur ein Zielpunkt zugeordnet werden. Der Zielpunkt und der Messpunkt sind dann identisch. Die Zielpunkte könnten auch zwischen zwei benachbarten Messpunkten liegen. Entscheidend ist, dass alle Messpunkte und alle

15 Zielpunkte einen gemeinsamen Referenzpunkt haben. Damit wird die Toleranzkette, wie sie sich bei der Verwendung von zwei getrennten Systemen ergibt, ausgeschlossen. Anhand der detektierten Struktur, der Beschaffenheit und der Lage des zu behandelnden Gewebes lässt sich eine optimale Fokusführung der Laserstrahlung zur Behandlung planen (Behandlungsregime). Anschließend kann

20 ohne Wechsel der Vorrichtung das Behandlungsstrahlenbündel an die genau vorbestimmten Positionen (Zielpunkte) platziert werden. Die damit erreichbare absolute Genauigkeit der Platzierung des Laserfokus eröffnet Anwendungen, die bisher durch die Gefahr, dicht benachbarte sensible Gewebereiche ungewollt zu beeinflussen, ausgeschlossen waren.

25 Die erfindungsgemäße Vorrichtung eignet sich insbesondere für die Diagnose und Behandlung von für die verwendete Laserwellenlänge transparentem bzw. halbtransparentem Gewebe, da in dem Fall bis zu dreidimensionale Strukturinformationen gewonnen werden können. Damit ist sie besonders für mikrochirurgische Operationen am Auge geeignet.

30

Für die diagnostische Vermessung kann die Energie der Laserpulse mittels eines Energieminderers soweit reduziert werden, dass auch im Fokuspunkt keine irreversiblen Veränderungen am Gewebe hervorgerufen werden. Besonders

bevorzugt sind hierbei ultrakurze Laserpulse mit Impulsdauern von 1fs bis 100 ps im infraroten bzw. sichtbaren Spektralbereich (400 – 1900 nm). Diese Laserstrahlung kann Gewebe, insbesondere die transparenten Teile des Auges (Hornhaut, Linse, Glaskörper) durchdringen. Bei hohen Laserintensitäten, die erst im Fokuspunkt erreicht werden, lösen die Laserpulse nichtlineare optische Prozesse wie zum Beispiel Mehrphotonenfluoreszenz oder Frequenzkonversion aus, deren absolute oder relative Intensität gewebespezifisch sein kann. Die Detektion von Veränderungen des so im Fokuspunkt erzeugten Lichtes liefert die Information, wann der Laserfokus beim Scannen durch das Gewebe auf unterschiedliche Gewebebestandteile trifft. Durch Abrastern eines zusammenhängenden dreidimensionalen Bereiches kann man so ein vollständiges Volumenmodell des Gewebes gewinnen und insbesondere die Lage von Grenzschichten und Einschlüssen bestimmen. Abhängig vom konkreten Einsatzfall genügt es mitunter auch, nur das Gewebe zweidimensional oder auch nur eindimensional abzutasten, um die notwendigen Informationen zur Behandlungsplanung zu gewinnen.

Neben optischen Detektionsverfahren sind auch andere Methoden zur Detektion von gewebespezifischen, laserfokusinduzierten Signalen bekannt wie z.B. die optoakustische Detektion von durch Mehrphotonenabsorption ausgelösten Schallwellen. Unabhängig von der Natur der von einem Detektor detektierten Signale werden diese, wie bereits erläutert, Messpunkten zugeordnet, die jeweils durch eine bestimmte Stellung der Fokussiereinrichtung und der Ablenkeinrichtung definiert sind und in einem Speicher abgelegt. In einem dem Speicher nachgeordneten Komparator werden die detektierten Signale mit einem Schwellwert verglichen, der gleich oder auch unterschiedlich hoch den einzelnen Messpunkten zugeordnet werden kann. Damit werden alle die Messpunkte herausgefiltert, für die eine Behandlung vorgesehen ist. Die Lageinformationen zu diesen herausgefilterten Messpunkten werden an die Steuereinrichtung weitergeleitet, die ein optimales Messregime zum Anfokussieren dieser Messpunkte, die jetzt zu Zielpunkten werden, festlegt. Der Fokus wird auf einer der herausgefilterten Messpunkte verbindenden Linie bewegt. So kann effektiv vermieden werden, Gewebe, das nicht bearbeitet werden soll, zu verletzen, auch wenn die zu behandelnde Stelle sehr dicht an sensiblen Gewebeteilen liegt. Die erzielbare Genauigkeit liegt in der Größenordnung des Fokusdurchmessers und kann, je nach Fokussierung und Laserwellenlänge, besser



als 1  $\mu\text{m}$  sein. Wurde der Abstand der Messpunkte im Interesse einer schnellen Vermessung des Gewebes größer gewählt, kann es von Vorteil für das Behandlungsergebnis sein, wenn weitaus mehr Zielpunkte auf dieser Linie anfokusiert werden als Messpunkte erfasst wurden.

- 5 Um die Behandlungsstrahlung auf die Zielpunkte zu fokussieren, wird der Energieminderer aus dem Strahlengang entfernt.

Ein erfindungswesentlicher Vorteil der Vorrichtung liegt in der Möglichkeit, dass exakt die gleiche Linie mehrfach mit dem Fokus des Messstrahlenbündels und dem Fokus des Bearbeitungsstrahlenbündels gescannt werden kann. Dadurch ergibt sich die

- 10 Möglichkeit nach einem ersten Behandlungsschritt, bei dem alle ausgewählten Zielpunkte ein erstes Mal mit dem Behandlungsstrahlenbündel beaufschlagt wurden, exakt die behandelten Zielpunkte wieder mit der Messstrahlung zu beaufschlagen, um die dann detektierten Signale mit den während der ersten Vermessung erfassten und im Speicher abgelegten Signale oder anderen im Komparator gespeicherten
- 15 Signalen zu vergleichen. In Abhängigkeit vom Vergleichsergebnis können einzelne Zielpunkte oder auch alle Zielpunkte zum Zwecke einer möglichst erfolgreichen und sehr schonenden Behandlung erneut mit der Behandlungsstrahlung beaufschlagt werden, d. h. es wird ein zweiter Behandlungsschritt durchgeführt. Die Anzahl der
- 20 Behandlungsschritte kann weiter erhöht werden, wobei in den Behandlungspausen jeweils die zuvor behandelten Zielpunkte neu diagnostiziert werden können, um festzulegen, für welche der Zielpunkte das Behandlungsziel bereits erreicht wurde und für welche die Behandlung fortzusetzen ist.

- 25 Die erfindungsgemäße Vorrichtung bietet demnach gegenüber allen aus dem Stand der Technik bekannten gattungsgleichen Vorrichtungen nicht nur die Möglichkeit, die exakt gleichen Zielpunkte im Gewebe zeitlich versetzt mehrfach mit der Behandlungsstrahlung zu beaufschlagen, um eine möglichst schonende Behandlung zu bewirken, sondern sie ermöglicht auch die wiederholte Diagnose in den Behandlungspausen.

- 30 Die erfindungsgemäße Vorrichtung soll nachfolgend anhand von Zeichnungen näher erläutert werden. Das erfindungsgemäße Verfahren wird insbesondere anhand der Funktionsweise der Vorrichtung beschrieben.

Hierzu zeigen :

Fig. 1 ein Blockschaltbild für eine gattungsgleiche Vorrichtung des Standes der Technik

5 Fig. 2 ein Blockschaltbild für eine erfindungsgemäße Vorrichtung

Fig. 3 ein erstes Beispiel für ein Messregime zur Abtastung eines Gewebes

Fig. 4 ein zweites Beispiel für ein Messregime zur Abtastung eines Gewebes

Fig. 5 ein drittes Beispiel für ein Messregime zur Abtastung eines Gewebes

10 Zum einfachen Verständnis der Erfindung ist in Fig. 1 das Blockschaltbild einer Vorrichtung zur Laserbehandlung, bekannt aus dem Stand der Technik, mit seinen funktionswesentlichen Komponenten dargestellt. Gezeigt ist eine gepulste Laserstrahlquelle 1 mit einer zur Behandlung des betreffenden Gewebes hinreichend großen Pulsenergie, eine Ablenkeinrichtung 2, die das von der Laserstrahlquelle 1  
15 kommende Laserstrahlenbündel lateral ablenkt, eine durchstimmbare Fokussiereinrichtung 3, mit der die Lage des Fokuspunktes in der Tiefe des Gewebes eingestellt wird, eine Positioniereinrichtung 4 zur Positionierung des zu behandelnden Gewebes 6 sowie eine Steuereinrichtung 5 zur Ansteuerung der Laserstrahlquelle 1, der Ablenkeinrichtung 2 und der Fokussiereinrichtung 3. Die Steuereinrichtung 5  
20 steuert die genannten Komponenten an, so dass der Laserfokus nacheinander auf die realen Zielpunkte  $ZP'$  mit den Koordinaten  $(x''', y''', z''')$  fokussiert wird. Dazu müssen der Steuereinrichtung 5 Informationen über die Koordinaten  $(x'', y'', z'')$  der Soll-Zielpunkte  $ZP$  zur Verfügung stehen. Die Koordinaten  $(x'', y'', z'')$  der Soll-Zielpunkte  $ZP$  werden durch eine Transformation der Koordinaten  $(x', y', z')$  ausgewählter  
25 erfasster Messpunkte  $MP'$ , die zuvor mit einer Vorrichtung zur Diagnose und Vermessung ermittelt wurden, gewonnen. Die erfassten Messpunkte  $MP'$  sind jedoch nur ein verfälschtes Abbild der realen Messpunkte  $MP$  mit den Koordinaten  $(x, y, z)$ . Die Ursachen dafür, dass letztendlich der reale Messpunkt  $MP$  nicht mit dem zuzuordnendem realen Zielpunkt  $ZP'$  in einem Punkt zusammenfällt, wurden  
30 hinreichend erläutert.

Das in Fig. 2 dargestellte Blockschaltbild für eine erfindungsgemäße Vorrichtung zeigt als wesentliche Komponenten gleich denen einer Vorrichtung gemäß Fig. 1 eine

Laserstrahlquelle 1, eine Ablenkeinrichtung 2, eine Fokussiereinrichtung 3, eine Positioniereinrichtung 4, auf der das zu behandelnde Gewebe 6 angeordnet ist sowie eine Steuereinrichtung 5. Die Vorrichtung in ihrer Funktion auf diese Komponenten beschränkt, funktioniert als Vorrichtung zur Behandlung des Gewebes gleich der  
5 anhand Fig. 1 erläuterten Vorrichtung. Durch die zusätzlichen Komponenten Energieminderer 7, Detektor 8 und Speichereinheit 9 kann die Vorrichtung auch zur Diagnose und Vermessung des zu behandelnden Gewebes 6 betrieben werden. Die hohen Pulsenergien der Laserstrahlquelle 1 werden durch das Einschalten des steuerbaren Energieminderers 7 in den Strahlengang soweit abgeschwächt, dass die  
10 Diagnose des Gewebes 6 durch den scannenden Laserfokus keine irreversiblen Veränderungen hervorruft. Das Laserstrahlenbündel 10 kann somit zum Einen als Messstrahlenbündel (nach einem Messregime) und zum Anderen als Behandlungsstrahlenbündel (nach einem Behandlungsregime) im Gewebe 6 fokussiert gescannt werden. Das Messstrahlenbündel bewirkt im realen Messpunkt  
15 MP, abhängig von den Eigenschaften des Gewebes, ein laserfokusinduziertes Signal S, welches vom Detektor 8 empfangen wird. Die detektierten laserfokusinduzierten Signale S werden über den Ausgang des Detektors 8 dem Eingang einer Speichereinheit 9 zugeführt und in der Speichereinheit 9 gemeinsam mit den Koordinaten  $(x', y', z')$  der erfassten zugehörigen Messpunkte MP' abgelegt. In einem  
20 mit dem Ausgang der Speichereinheit 9 verbundenen Komparatoreinheit 11 werden die laserfokusinduzierten Signale S mit dort abgelegten Schwellwerten  $S^{\wedge}$  verglichen, um so die Messpunkte zu selektieren, die als Zielpunkte mit dem Behandlungsstrahlenbündel beaufschlagt werden sollen (Festlegen des Behandlungsregimes). Die Koordinaten  $(x', y', z')$  dieser ausgewählten erfassten  
25 Messpunkte MP' werden an die Steuereinrichtung 5 weitergeleitet und stehen zur Ansteuerung der Ablenkeinrichtung 2 und der Fokussiereinrichtung 3 zur Verfügung. Im Unterschied zum Stand der Technik, wo eine Transformation der Koordinaten des erfassten Messpunktes in die Koordinaten des Soll-Zielpunktes notwendig ist, da sie auf unterschiedliche Koordinatensysteme bezogen sind, sind die Koordinaten  $(x', y', z')$  des erfassten Messpunktes MP' und die Koordinaten  $(x'', y'', z'')$  des Soll-Zielpunktes identisch. Gegenüber den Koordinaten  $(x, y, z)$  eines realen Messpunktes  
30 MP und den Koordinaten des realen Zielpunktes  $(x'', y''', z''')$ , die ebenfalls

miteinander identisch sind, weichen diese Koordinaten insbesondere aufgrund gerätespezifischer Toleranzen ab, was jedoch wirkungslos bleibt.

- Fig. 3 zeigt ein erstes Messregime zur Abtastung eines vollständigen Volumenmodells des Gewebes. Der Laserfokus wird hintereinander, beginnend an einem Startpunkt 58 auf die in einem Raster angeordneten Messpunkte gelenkt. Unterschiedliche Gewebetypen 50a, 50b, die an einer Grenzschicht 51 aufeinanderstoßen, führen zu unterschiedlichen laserfokusinduzierten Signalen S. Jedem Messpunkt lässt sich anhand des ausgewerteten Signals S ein Gewebetypus zuordnen (52a: Messpunkt im ersten Gewebetyp 50a; 52b: Messpunkt im zweiten Gewebetyp 50b). Daraus lässt sich ein Bereich für die mögliche Lage 53 der Grenzschicht 51 ableiten. Die Genauigkeit, mit der die tatsächliche Lage der Grenzschicht 51 bestimmt werden kann, hängt von der lateralen Rasterweite 54 und der normalen Rasterweite 55 ab.
- Das in Fig. 4 dargestellte Messregime unterscheidet sich gegenüber der in Fig. 3 aufgezeigten durch eine höhere Tiefenauflösung (kleinere normale Rasterweite 55). Die Lage der Grenzschicht 51 zwischen den zwei Gewebetypen 50a, 50b lässt sich bei gleicher lateraler Rasterweite 54, aber vergrößerter Tiefenauflösung dann erheblich steigern, wenn die Grenzschicht 51 annähernd parallel zur Oberfläche verläuft und keine großen Steigungen aufweist. Je nach erwartetem Verlauf der Lage der Grenzschicht 51 kann so durch einseitige Erhöhung der Rasterauflösung in nur einer Dimension die Präzision erhöht werden bzw. durch Verringerung der Rasterauflösung in den anderen Dimensionen die Anzahl der Messpunkte 52 und damit der Diagnosedauer verringert werden.
- Die Abtastung eines vollständigen Volumenbereiches hat den Vorteil, alle in diesem Volumenbereich vorkommenden Strukturen zu erkennen. Zusätzliche Einschlüsse 59 zum Beispiel werden genau so detektiert wie die Grenzschicht 51. Besteht jedoch nur Interesse an der geometrischen Lage der Grenzschicht 51, kann durch verfeinerte Messstrategien die Diagnosezeit verringert werden (Fig. 5).

30

Fig. 5 zeigt ein drittes Beispiel für ein Messregime, das mit möglichst wenigen Messpunkten und dennoch hoher Auflösung den Verlauf einer ausgewählten Grenzschicht 51 abtastet. Der Abtastvorgang beginnt an einem Startpunkt 58, der

sicher im ersten Gewebetyp 50a liegt. Im gewünschten Rasterabstand wird der Fokus in Richtung der erwarteten Grenzschicht 51 gescannt und das Signal S ausgewertet. Überschreitet der Fokus die Grenzschicht 51, ändert sich das Signal S. Die Tiefe der Grenzschicht 51 an dieser lateralen Position ist somit bestimmt. Im lateralen

5 Rasterabstand wird der Abtastvorgang, beginnend in der gleichen Tiefe, am neuen Startpunkt 56 gestartet. Statt den Fokus aber nur entweder aufwärts oder abwärts zu bewegen, wird alternierend mit größer werdendem Abstand vom neuen Startpunkt 56 über und unterhalb der geschätzten Tiefe der Grenzschicht 51 gescannt, bis ein Wechsel des Gewebetyps detektiert wird und die genaue Tiefe der Grenzschicht 51

10 an dieser Stelle bestimmt ist. So wird an allen interessierenden lateralen Positionen die Tiefe der Grenzschicht 51 bestimmt. Es werden umso weniger Messpunkte benötigt, je besser die geschätzte Position für die Tiefe der Grenzschicht 51 an jeder lateralen Position ist. Erfahrungswerte über den Verlauf der Grenzschicht 51 können die Anzahl der benötigten Messpunkte weiter senken. Für das Beispiel der fs-LASEK

15 ist beabsichtigt, die Lage der Bowmanschen Membran in der Hornhaut des Auges zu erfassen, um die Lage des Flap-Schnittes vorteilhaft planen zu können. Aus der Erfahrung kann man davon ausgehen, dass sich die Bowmansche Membran in etwa gleicher Tiefe unter der Hornhautaußenseite befindet und annähernd sphärisch ist. Nach einigen Messpunkten lässt sich daher die geschätzte Tiefe der Membran recht

20 genau interpolieren und nur noch wenige Messpunkt sind nötig, um die exakte Tiefe zu bestimmen. Außerdem kann von einem gleichmäßigen Verlauf ohne Höhengschwankungen mit großer Räumfrequenz ausgegangen werden, so dass eine geringe laterale Auflösung von ca. 1/10 mm ausreichend ist. Ein Bereich von 10 mm Durchmesser kann dann mit ca. 100.000 Abtastpunkten mit 0,1 mm lateraler

25 Auflösung und 1  $\mu$ m Tiefenauflösung erfasst werden. Das ist weitaus weniger, als zum Schneiden des Flaps benötigt wird und die Behandlungszeit (Diagnose plus Therapie) verlängert sich nur unwesentlich.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll nachfolgend in Anwendung für die

30 Behandlungsmethode LASEK (Laser Epithelium Keratomileusis) mit Femtosekunden Laserimpulsen beschrieben werden. Die an einem Kontaktglas durch Ansaugen fixierte Hornhaut des Auges wird in einem ersten Schritt mit hoher Tiefenauflösung (ca.1  $\mu$ m) und geringerer lateraler Auflösung (z.B. 100  $\mu$ m) vom Epithel bis zum

Endothel über den gesamten Bereich des zu präparierenden Flaps vermessen. Dazu kann der abgeschwächte Laserfokus an mehreren Positionen in einem lateralen 100 µm Raster im Wesentlichen senkrecht zur Hornhautoberfläche durch die Schichten der Hornhaut gescannt werden. Die Mehrphotonenfluoreszenz (oder ein anderes gewebespezifisches Signal) wird bei einer geeigneten Wellenlänge, die auf die Unterschiede der einzelnen Schichten und/oder der Grenzflächen sensitiv ist, orts aufgelöst detektiert. Aus der Vielzahl der Tiefenprofile lässt sich dann ein dreidimensionales Abbild der Schichtstruktur der Hornhaut erstellen. In dieser Schichtstruktur lässt sich die lateral aufgelöste Tiefe der Bowmanschen Membran erkennen, in (direkt unter) die eine gekrümmte Schnittfläche zur Präparation des epithelen Flaps zu legen ist. Nach Festlegung eines Musters (Linie) zur Abrasterung des die beabsichtigte Schnittfläche umgebenden Gewebes sowie eines peripheren Zylindermantelsegments zur Eröffnung des Schnittes bis zur Hornhautoberfläche mit dem Laserfokus, wird der Laser mit deutlich vergrößerter Impulsleistung (ca.  $10^{13}$  W/cm<sup>2</sup>) entlang dieses Musters gescannt. Der erzeugte Schnitt liegt dann perfekt entlang der Epithelgrenze. Das Epithel wird effektiv vor Verletzungen geschützt. Unter dem Epithel kann entweder mit demselben Laser oder einem ablativ wirkenden Excimer-Laser eine refraktive Korrektur durch Abtragen von Hornhautmaterial vorgenommen werden. Das unverletzte Epithel wird nach der Operation wieder in die ursprüngliche Lage gebracht und der Schnitt verheilt nach einigen Tagen im Unterschied zur LASIK (Laser assisted in-situ Keratomileusis), bei der der im Hornhaut Stroma durchgeführte Schnitt nie wieder verheilt.

Im Gegensatz zur konventionellen LASEK, bei der der Epithel-Lappen durch Trephanieren und Anlösen mit Alkohol präpariert wird, kann mit dem erfindungsgemäßen Verfahren die Schnittgrenze individuell gelegt werden. So kann nicht nur das Epithel entlang der Bowmanschen Membran gelöst werden, sondern es kann auch etwas tiefer im Stroma geschnitten werden. Die mechanischen Eigenschaften des Flaps können dann so gewählt werden, dass ein einfaches Auf- und Zuklappen des Flaps ermöglicht wird. Das Epithel selbst ist so dünn, dass es bei der konventionellen LASEK zu Beschädigungen und sogar zum Verlust des Epithels kommen kann. Eine individuell wählbare Dicke des am Epithel verbleibenden Stromas unterstützt die Stabilität des Flaps und macht ihn einfacher und sicherer handhabbar.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann stufenlos zwischen den Bedingungen bei einer konventionellen LASIK, bei der 100 –200 µm dicke Flaps mechanisch geschnitten werden und der LASEK, bei der nur das Epithel abgelöst wird, variiert werden. Die Vorteile beider konventioneller Methoden (einfach handhabbarer Flap, größtmögliche Dicke des unverletzten Stromas) können so kombiniert werden. Die notwendige Präzision, um nur wenige Mikrometer unter der Hornhautoberfläche einen Schnitt entlang einer Schichtgrenze oder parallel dazu zu führen, kann mit bisherigen Methoden, wie einem mechanischen Mikrokeratom oder einer aus dem Stand der Technik bekannten gattungsgleichen Vorrichtung mittels Laser, nicht erreicht werden.

Neben der LASEK sind viele andere Anwendungen am Auge und anderen Organen und Geweben denkbar. Dazu gehören Schnitte auch tiefer in der Hornhaut des Auges zur Präparation von Lentikeln und Flaps für die refraktive Chirurgie oder zur Entfernung von eingeschlossenen Fremdkörpern, Schnitte im Glaskörper, in der Linse oder der Sclera. Ebenso sind lokalisierte, laserinduzierte Gewebeveränderungen ohne Schnittwirkung denkbar, die Trübungen oder Verhärtungen verringern.

Viele Gewebe, z.B. die Haut, sind für Infrarötlicht immer noch transparent, auch wenn sie sichtbares Licht nicht durchlassen. Mit angepassten Laserwellenlängen sind auch Diagnose und Behandlung innerhalb dieser Gewebe denkbar.

Auch für nichttransparente Medien können das Verfahren und die Vorrichtung vorteilhaft verwendet werden, z.B. um eine Oberflächenstruktur exakt zu bearbeiten. Neben der in-vivo Bearbeitung von Gewebe bietet das erfindungsgemäße Verfahren auch Vorteile für in-vitro Gewebearbeitung. Z. B. können in einem extrahierten Gewebestück, das vor dem Bearbeitungskopf des erfindungsgemäßen Gerätes platziert wird, diejenigen Regionen identifiziert werden, die anschließend z.B. histologisch untersucht werden sollen. Der schneidend wirkende Behandlungsstrahl kann dann zur Ausführung des histologischen Schnittes direkt durch die interessante Geweberegion benutzt werden. Die Schnitteigenschaften ultrakurzer Laserpulse wirken sich dabei vorteilhaft auf die Qualität der Schnittfläche aus, die sich durch kaum wahrnehmbare kolaterale Gewebeschädigungen auszeichnet.

Das Verfahren und die Anordnung kann demnach auch zur präzisen Lasersektion von in-vitro Gewebe oder anderer Materialien eingesetzt werden.

## Aufstellung der verwendeten Bezugszeichen:

	1	Laserstrahlquelle
	2	Ablenkeinrichtung
	3	Fokussiereinrichtung
5	4	Positioniereinrichtung
	5	Steuereinrichtung
	6	Gewebe
	7	Energieminderer
	8	Detektor
10	9	Speichereinheit
	10	Laserstrahlenbündel
	11	Komparatoreinheit
	50a	erster Gewebetyp
	50b	zweiter Gewebetyp
15	51	Grenzschicht der Gewebetypen
	52	Messpunkte
	52a	Messpunkte im ersten Gewebetyp
	52b	Messpunkte im zweiten Gewebetyp
	53	Bereich für die mögliche Lage
20	54	laterale Rasterweite
	55	normale Rasterweite
	56	neuer Startpunkt
	58	Startpunkt
	Schwellwert	$S^{\wedge}$
25	laserfokussierte Signale	S
	realer Messpunkt	MP
	Koordinaten des realen Messpunktes	(x, y, z,)
	erfasster Messpunkt	MP'
	Koordinaten des erfassten Messpunktes	(x', y', z')
30	Soll-Zielpunkt	ZP
	Koordinaten des Soll-Zielpunktes	(x'', y'', z'')
	realer Zielpunkt	ZP'
	Koordinaten des realen Zielpunktes	(x''', y''', z''')



## Patentansprüche

1. Verfahren zur Behandlung von transparentem oder halbtransparentem  
5 organischem Gewebe (6) mittels Laserstrahlung, wobei entsprechend einem  
Behandlungsregime, umfassend eine Vielzahl von Soll-Zielpunkten (ZP), ein  
Laserstrahlenbündel in das Gewebe (6) in reale Zielpunkte (ZP) fokussiert wird  
und das Behandlungsregime nach einer vorherigen Vermessung und Diagnose  
10 des Gewebes in einer Vielzahl von realen Messpunkten (MP) entsprechend  
einem Messregime, umfassend eine Vielzahl von erfassten Messpunkten (MP'),  
abhängig vom Behandlungsziel festgelegt wird, dadurch gekennzeichnet,  
dass die Vermessung und Diagnose sowie die Behandlung mit einem  
Laserstrahlenbündel durchgeführt wird, das von derselben Laserstrahlquelle  
15 kommend und über dieselben optischen Mittel in das Gewebe (6) geführt  
wird, so dass die erfassten Messpunkte (MP') und die Soll-Zielpunkte (ZP) auf  
einen selben Referenzpunkt bezogen sind und  
dass das Laserstrahlenbündel zur Vermessung und Diagnose optisch gedämpft  
wird, so dass die Laserstrahlung in ihrem Fokus laserinduzierte Signale (S)  
20 bewirkt, während das Laserstrahlenbündel zur Behandlung optisch  
ungedämpft in das Gewebe (6) gerichtet wird, um eine Gewebeveränderung  
entsprechend dem Behandlungsziel zu erreichen.
2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet,  
25 dass in einem ersten Verfahrensschritt das Gewebe (6) nach einem  
Messregime vermessen und diagnostiziert wird, indem die realen Messpunkte  
(MP) im Gewebe nacheinander mit der Laserstrahlung beaufschlagt werden  
und die laserinduzierten Signale erfasst werden, die durch die Wechselwirkung  
der Laserstrahlung mit dem Gewebe (6) in den realen Messpunkten bewirkt  
werden,  
30 dass in einem zweiten Verfahrensschritt die jeweils einem realen Messpunkt  
zugeordneten Signale ausgewertet und davon abhängig ein  
Behandlungsregime festgelegt wird,  
dass in einem dritten Verfahrensschritt das Gewebe (6) nach dem  
Behandlungsregime behandelt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
dass das Verfahren bei Beibehaltung der Reihenfolge der Verfahrensschritte  
mehrfach durchgeführt wird, um eine schonendere Behandlung des Gewebes  
(6) zu erreichen.
- 5
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
dass das Behandlungsregime Soll-Zielpunkte (ZP) umfasst, die eine Teilmenge  
der erfassten Messpunkte (MP) darstellt.
- 10
5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
dass das Behandlungsregime Soll-Zielpunkte (ZP) umfasst, die zwischen zwei  
im Messregime nebeneinander liegenden erfassten Messpunkten (MP) liegen.
- 15
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,  
dass mit dem Messregime ein vollständiger Volumenbereich abgetastet wird  
um in diesem Volumenbereich ungewisse Strukturen, insbesondere krankhafte  
Gewebeveränderungen zu erfassen um anschließend diese  
Gewebeveränderungen zu behandeln.
- 20
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,  
dass mit dem Messregime der vermutete Lagebereich gewiss vorhandener  
Strukturen, wie Grenzflächen, insbesondere die Bownmanschen Membran in  
der Hornhaut des Auges abgetastet wird um anschließend exakt darunter  
liegendes Gewebe zu behandeln, nämlich einen epithelen Flap zu schneiden.
- 25
8. Vorrichtung zur Behandlung von transparentem oder halbtransparentem  
organischen Gewebe mittels Laserstrahlung mit einer Laserstrahlquelle (1),  
einer Ablenkeinrichtung (2), einer Fokussiereinrichtung (3) und einer  
Steuereinrichtung (5), die die Laserstrahlquelle (1), die Ablenkeinrichtung (2)  
und die Fokussiereinrichtung (3) so ansteuert, dass ein von der  
Laserstrahlquelle (1) kommendes Laserstrahlenbündel über die  
Ablenkeinrichtung (2) und die Fokussiereinrichtung (3) nacheinander in eine
- 30

Vielzahl von ausgewählten Punkten in das in einer Positioniereinrichtung (4) fixierte zu behandelnde organische Gewebe (6) fokussiert wird, so dass in den ausgewählten Punkten eine entsprechend einem Behandlungsziel vorteilhafte Gewebeveränderung stattfindet, dadurch gekennzeichnet,

5

dass ein Energieminderer (7) vorhanden ist, der zeitweise im Strahlengang des Laserstrahlenbündels steht, so dass die Energie des in das Gewebe (6) fokussierten Laserstrahlenbündels so reduziert wird, dass keine irreversible Veränderung des Gewebes (6) stattfindet, jedoch ein vom Gewebezustand oder der Gewebeart abhängiges laserinduziertes Signal (S) bewirkt wird und

10

dass ein mit der Steuereinrichtung (5) verbundener Detektor (8) vorhanden ist, der das laserinduzierte Signal (S) empfängt und an die Steuereinrichtung (5) weiterleitet.

9. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet,

15

dass die Steuereinrichtung (5) und der Detektor (8) miteinander mittelbar verbunden sind über eine zusätzliche Speichereinheit (9) und eine zusätzliche Komparatoreinheit (11), so dass die Signale (S) jeweils einem erfassten Messpunkt zugeordnet gespeichert und zur Bestimmung des Behandlungsregimes mit einem Schwellwert verglichen werden können.

20

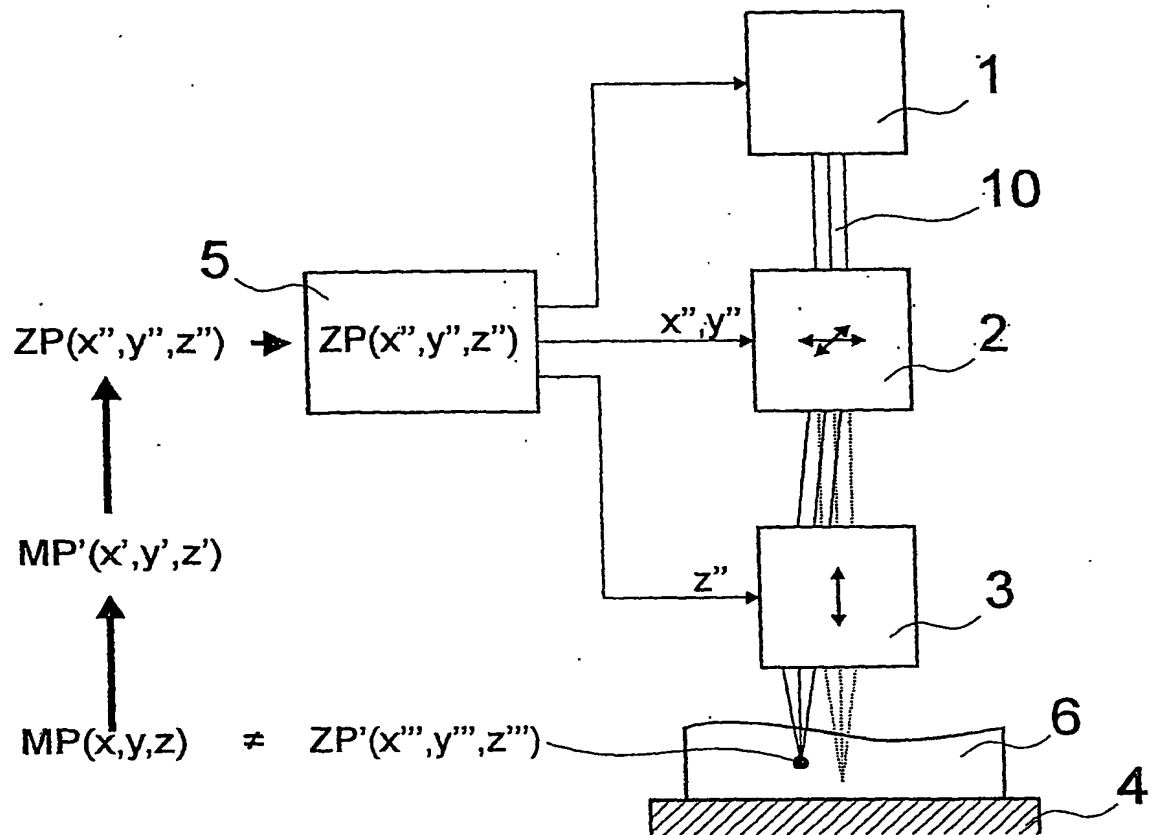
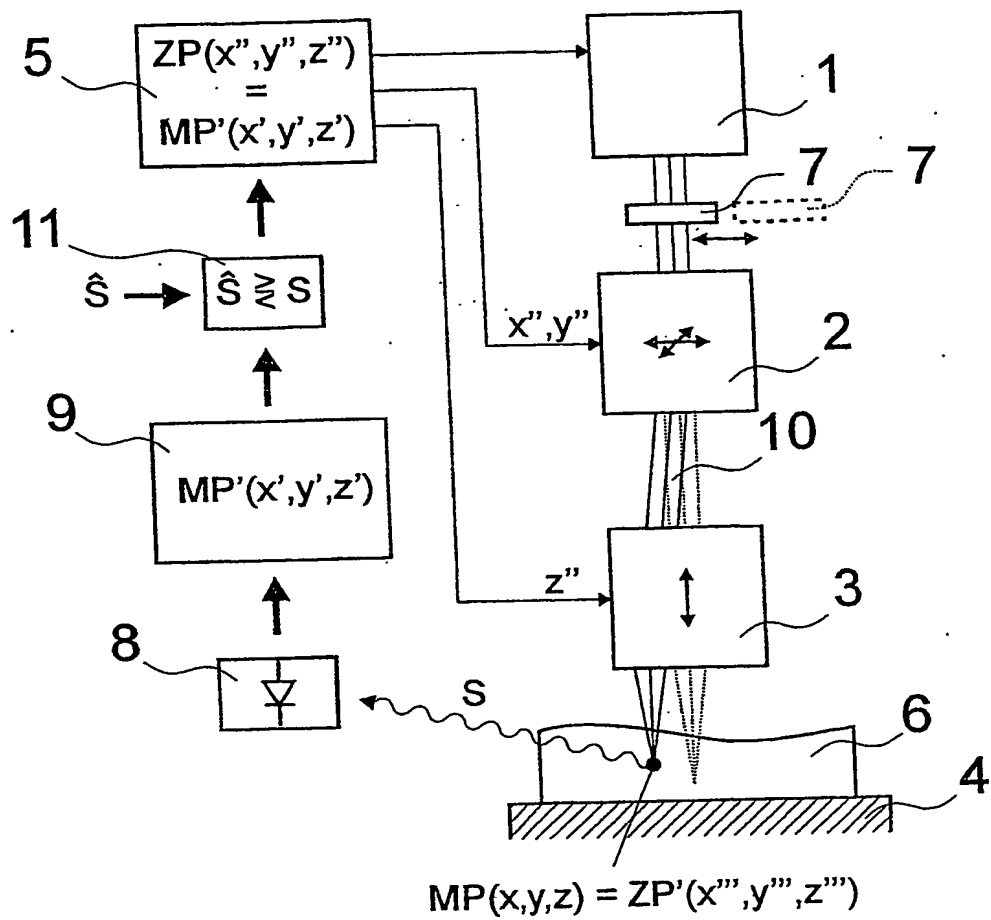
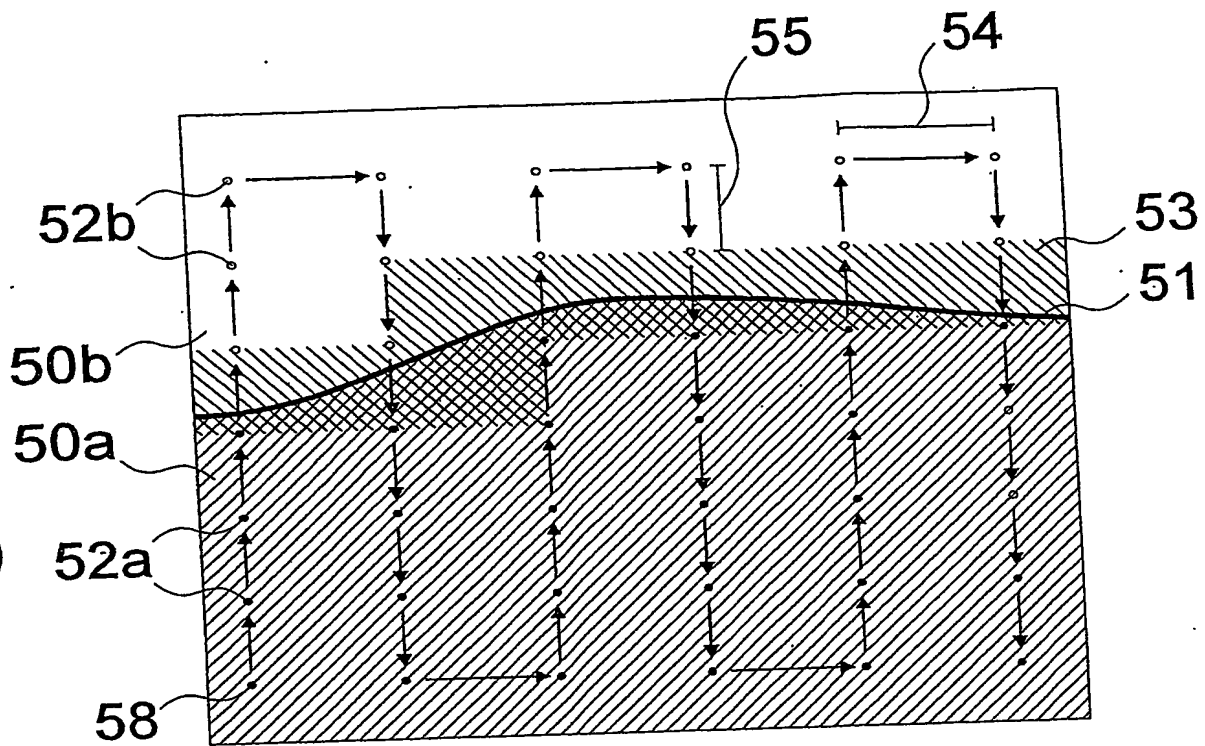


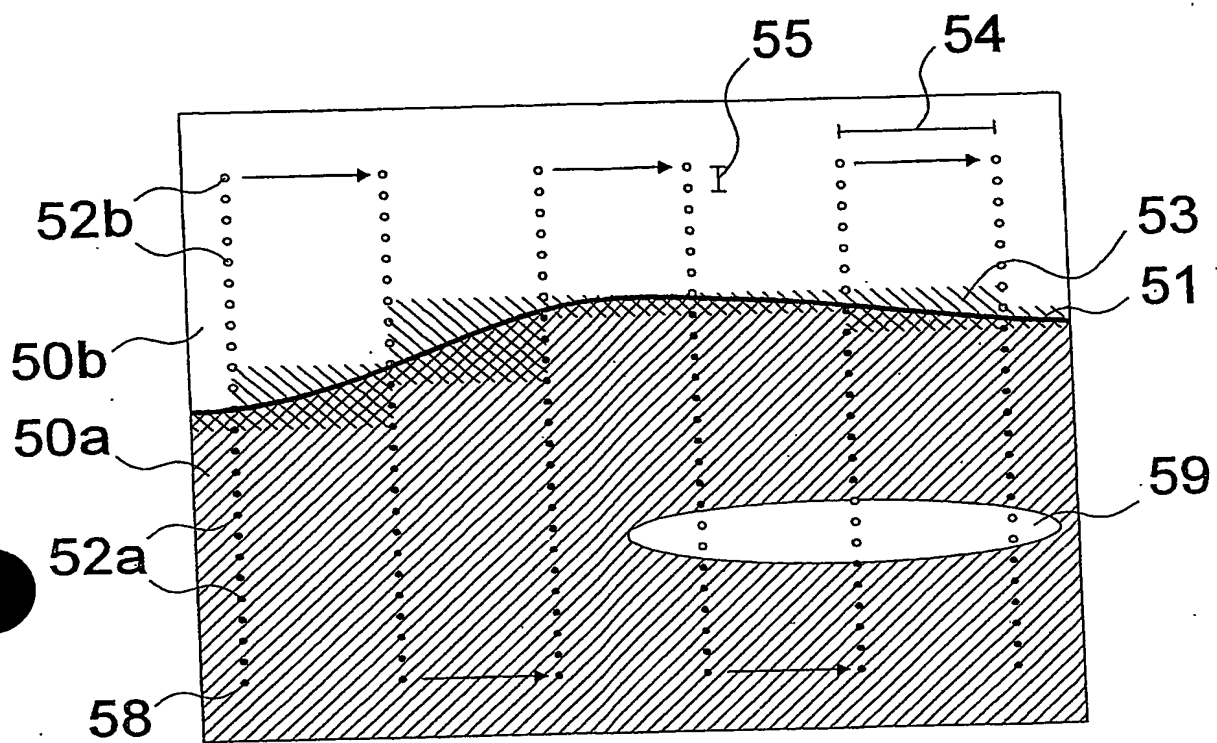
FIG.1



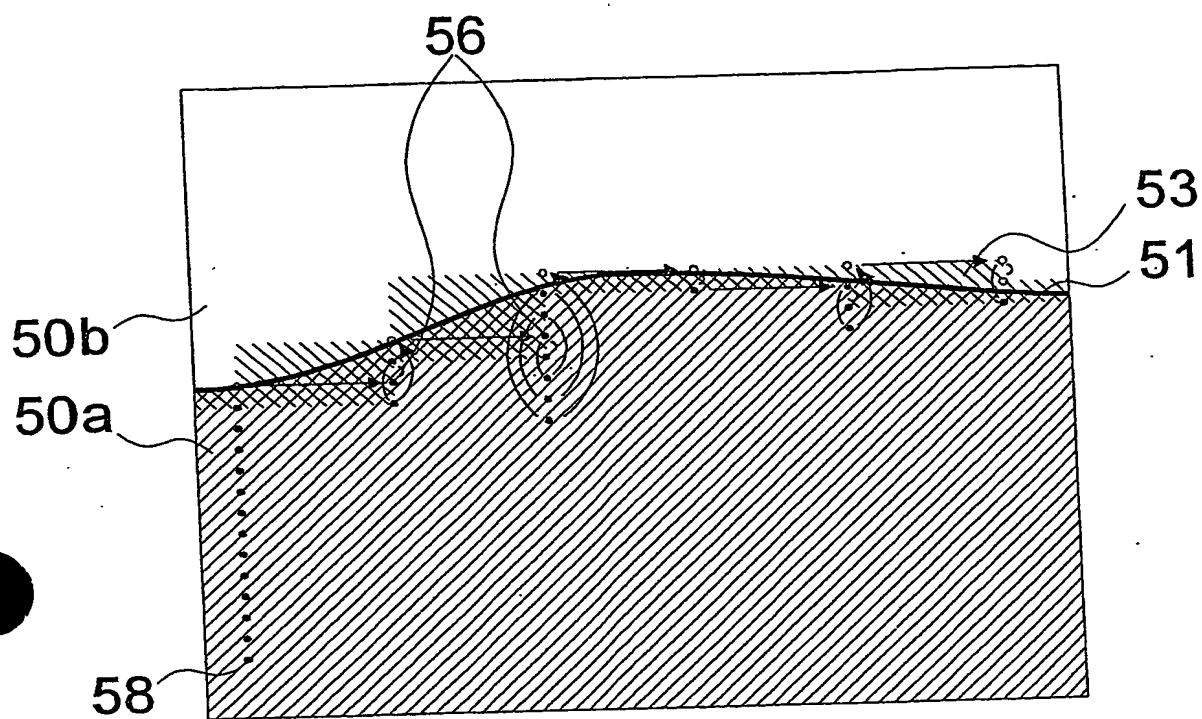
**FIG.2**



**FIG.3**



**FIG.4**



**FIG.5**



## Zusammenfassung

- Es wird die Laserstrahlung mit höchster Präzision auf zu behandelnden Zielpunkten innerhalb des Gewebes fokussiert, wodurch unbeabsichtigte Gewebebeeinflussung oder –Gewebeabtrag vermieden wird. Mit dem Ziel einer weitmöglichst schonenden Behandlung des Gewebes in den Zielpunkten kann der erforderliche Strahlungsenergieeintrag in mehreren zeitlich aufeinander folgenden Behandlungsstufen mit dazwischen liegenden Behandlungspausen erfolgen, in denen auch das zwischenzeitliche Behandlungsergebnis kontrolliert werden kann.
- Es ist erfindungswesentlich, dass die mit der Diagnose erfassten Messpunkte MP' und die zu behandelnden Soll-Zielpunkte ZP auf den gleichen Referenzpunkt bezogen sind, was insbesondere durch die Nutzung einer selben Laserstrahlquelle 1, einer selben Ablenkeinrichtung 2 und einer selben Fokussiereinrichtung 3 zur Vermessung/Diagnose und zur Behandlung bewirkt wird.

Fig. 2

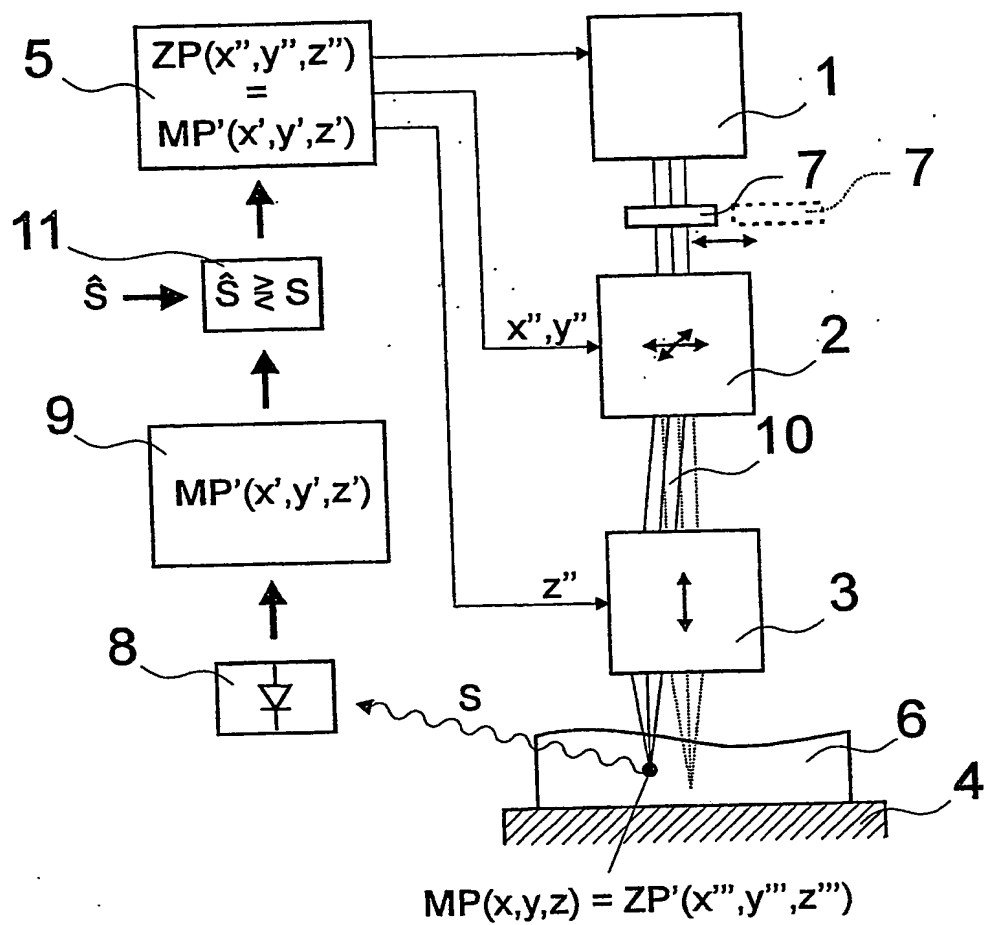


FIG.2